

VI. DISCUSIÓN

A pesar de que el primer caso de la enfermedad, fue descrito a principios del siglo pasado por Alois Alzheimer (29), ha tenido que pasar varias décadas, para que se reconociera como una importante entidad nosológica, no solo para la persona que la padece, sino para la sociedad en la que el paciente se desenvuelve. En este sentido, a lo largo del siglo XX, se han ido estudiando los diferentes aspectos de la enfermedad según han avanzado las décadas. En la primera mitad del siglo XX, no había interés por el diagnóstico, y toda la búsqueda terapéutica, se encaminaba a combatir el proceso del envejecimiento (2). En los años 20, encontramos el origen histórico de la enfermedad; en los años 50 de este siglo se desarrollaron los primeros avances científicos de la enfermedad, siendo en la década de los 80 cuando la sociedad en general, reconoce la importancia de este padecimiento; más aún cuando se conoce públicamente que personajes famosos como Ronald Reagan o Ava Gardner, han sufrido o sufren la enfermedad. En la década de los años 90, llamada “década del cerebro”, se produce un desarrollo espectacular en la investigación sobre el Sistema Nervioso, el 90% de esta, está dedicado a las demencias, y en especial a la Enfermedad de Alzheimer.

Nuestro estudio, se inició, en una época privilegiada por el auge e importancia que empezaba a cobrar la Enfermedad de Alzheimer, motivo de nuestro estudio, pero por otro lado de difícil estructuración, por las continuas novedades que nos aporta la investigación, obligando al mundo científico a revisar a menudo conceptos, definiciones y propuestas de tratamiento y como consecuencia a continuos cambios en

las líneas de trabajo.

En este sentido, queremos señalar, que nuestro estudio ha seguido la metodología, criterios diagnóstico y seguimiento que científicamente estaban aceptados cuando se inició en enero de 1991, y que básicamente, siguen vigentes, con las actualizaciones que se irán comentando.

Una de las dificultades inherentes a los trabajos de seguimiento a largo plazo, es la dificultad para adaptarse a los diferentes criterios existentes en cada momento tanto para el diagnóstico de la enfermedad como en la metodología aplicable. Tanto más cuando se producen las circunstancias que apuntábamos anteriormente de un área de desarrollo científico muy dinámico.

En la actualidad la Enfermedad de Alzheimer, es la primera causa de incapacidad para las personas mayores. Entre otras cosas supone una dificultad relevante para la consecución de un envejecimiento satisfactorio (167). Esta cuestión cobra gran interés, ante el aumento de la expectativa de vida, sobre todo en los países desarrollados y de una forma muy cruda en los países en vías de desarrollo, con una importante limitación de los recursos (168).

Lo anteriormente expuesto, justifica, que desde la descripción del primer caso de Enfermedad de Alzheimer, en 1906 hasta nuestros días, se siga una lucha constante

contra el tiempo, sobre todo en los últimos veinte años, por encontrar las causas que la producen, prevenirlas y en su defecto aplicar un tratamiento una vez realizado el diagnóstico. Aquí toma un protagonismo importante y decisivo el estadio en el que se diagnostique la enfermedad. El reto actual en la investigación de las demencias es encontrar manifestaciones preclínicas y factores de riesgo de la enfermedad. Al mismo tiempo se hace necesario buscar unos predictores válidos, que nos ayuden lo más precozmente, a determinar la evolución de la enfermedad y de ese modo aplicar y racionalizar lo antes posible los recursos disponibles.

Ese ha sido el motivo fundamental que ha guiado desde el inicio este trabajo. Intentamos identificar aquellos datos clínicos, cognitivos o funcionales que permitan identificar a los pacientes con propensión hacia una evolución más rápida y permitan priorizar los recursos hacia ellos.

Las características de diseño de nuestro estudio, conllevan una serie de dificultades. La primera consideración ya la hemos comentado parcialmente, el diseño de un seguimiento longitudinal a largo plazo de pacientes no institucionalizados y dependientes en su cuidado siempre es una tarea difícil. Uno de los objetivos básicos es el de aminorar las pérdidas. Hemos logrado llegar al final del estudio sin pérdidas en nuestra muestra, más allá de las motivadas por el fallecimiento de los pacientes. En algunos casos el contacto e información de la última evaluación ha sido por teléfono, bien porque los pacientes presentaban un gran deterioro por la enfermedad, o bien por

traslado de domicilio fuera de nuestra Comunidad, pero en todos ellos, al menos hemos obtenido datos de supervivencia y una estimación del estadio evolutivo en el que se encontraban.

Una vez analizados los datos obtenidos, se hace difícil la comparación de nuestro trabajo con los revisados en la literatura, pues existen importantes diferencias metodológicas.

La primera dificultad con la que no encontramos, al comparar nuestro estudio, con otros descritos, es la diferencia existente entre el tamaño de las muestras, lugar de reclutamiento de los pacientes y características socioculturales.

Nuestra serie, consta de 114 pacientes (43 hombres y 71 mujeres); con una edad media de 68.18 años en los hombres y 70.47 años en las mujeres. Todos ellos con diagnóstico de probable Enfermedad de Alzheimer, según los criterios DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual, de la American Psychiatric Association) (1987) (6) y los criterios de NINCS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (82).

Los estudios revisados en la literatura, y comparables en diferentes aspectos con nuestro trabajo, en general recogen muestras limitadas excepto en aquellos registros de

base comunitaria. Difieren en principio la mayoría en cuanto a tamaño de la muestra, así pues encontramos series desde 1.045 hasta 86 pacientes. (Marcus Richards et col. 1993) (169) (170), (Yaako Setern and Diae M. Jacobs, 1995) (171), (Charles Flicker, 1993) (172), (P.K. Mölsä, 1995) (173), (Linn, RT, 1995)(174), (S.M. Moran et alt., 1990) (175).

Es importante analizar la situación socio-ambiental de los pacientes en la fase tanto de diagnóstico, como en las posteriores visitas de seguimiento. Debido a las características socioculturales de nuestra Comunidad, todos nuestros pacientes residían en su propio domicilio, o en el de un familiar allegado. Al analizar otros estudios encontramos grandes diferencias en este sentido, en la mayoría de los trabajos se omite el lugar habitual de residencia de los pacientes. En algunos estudios,(176), al igual que el nuestro, los pacientes residían en sus domicilios, en otros (175), en hospitales psiquiátricos. Es una consideración a tener en cuenta, a la hora de recoger los datos socioambientales en los que viven los pacientes, por ser un factor reconocido como importante tanto para la evolución de la enfermedad, como para determinar la necesidad de recursos sociales necesarios en una comunidad (177) (178) y la de realizar estudios de calidad de vida de pacientes y cuidadores (179).

Los 114 pacientes, fueron todos reclutados en la consulta hospitalaria de un servicio de Neurología en tres hospitales de la misma área sanitaria, siendo siempre el mismo neurólogo y neuropsicólogo los que realizaron la primera visita y las posteriores

evaluaciones de seguimiento, con lo cual hemos eliminado el factor interpersonal de discrepancias de método entre evaluadores diferentes a la hora de aplicar las pruebas de evaluación sobre todo las neuropsicológicas, en las que pueden existir factores subjetivos. Algunos autores enfatizan la necesidad de estudios de base comunitaria (180), mientras que otros estudios siguen diseños similares al nuestro en los que obtienen datos parecidos a otros registros de base comunitaria y piensan, pues, que si el reclutamiento es adecuado no es imprescindible la base comunitaria (181). En este sentido, encontramos que los estudios con mayor número de pacientes, han sido reclutados en diferentes servicios hospitalarios y de diferentes ciudades o estados como el de Setern y Jacobs (171), o el de Linn (174). Otros estudios, evaluaban a los pacientes en sus domicilios (176), en hospitales psiquiátricos (175), o en hospitales universitarios, residencias y centros de día (182), etc.. Por tanto no son comparables las condiciones de evaluación en cuanto a la infraestructura utilizada por el investigador.

Otros trabajos han utilizado diseños de caso-control. No entraremos en su análisis detallado porque no son claramente comparables con nuestro trabajo. Solo señalar que en muchos casos, existen importantes discrepancias en el diseño del grupo control, lo cual es fuente de importantes críticas metodológicas sobre todo, cuando se compara con grupos de pacientes sanos de menor edad. Por otra parte, es evidente, que en este grupo de edad se hace muy difícil el conseguir individuos completamente sanos debido a la alta comorbilidad en los grupos de edad superiores a los 60 años.

Otra dificultad para llevar a cabo un estudio de estas características en nuestro medio y poder compararnos con los resultados de otros países, surge al considerar el nivel cultural de nuestros pacientes. Hemos encontrado que la mayoría, se situaba en el rango de estudios primarios (58,8 %) no certificado (4-5 años de escolarización), y en el rango de leer y escribir (sin años de escolarización). A diferencia de otras series fuera de nuestro país (183), en el que todos los pacientes tenían como mínimo 7 años de escolarización. Esta circunstancia, debido a razones de sobra conocidas por todos, y que no vienen al caso comentar, supone un importante hándicap a la hora de aplicar determinados instrumentos neuropsicológicos muy dependientes del nivel cultural previo del paciente.

No existen muchos estudios en los que se haga referencia al trabajo previo de los pacientes. En nuestro medio, con un porcentaje mayor de mujeres, la categoría profesional ejercida mayoritariamente es la de ama de casa con un 67,5 % seguido del grupo cuya situación laboral era de pensionistas con un 13,2 %, ya que la mayoría de los pacientes rebasaba la edad de jubilación; al igual que en el resto de los estudios revisados (184).

Nuestro estudio se ha desarrollado en tres fases, con dos evaluaciones neuropsicológicas iniciales y posteriormente con dos cortes transversales a los 3 y 10 años de seguimiento medio. Nuestro interés fundamental era conocer la situación puntual en esos momentos, comparándola con las características iniciales de los

pacientes y no entrar tanto en otros aspectos como la valoración neuropsicológica seriada (174), aspectos fuera del objetivo de nuestro trabajo.

La metodología utilizada, es semejante a la hora de recoger los datos demográficos, exploración física, historia familiar, historia de antecedentes personales, exploración neurológica estandarizada, pruebas analíticas, neuroimagen utilizando la mayoría de los estudios como el nuestro, la TAC, (82) (185). Los trabajos más recientes incluyen de forma más frecuente la neuroimagen por RM como parte del protocolo de estudio.

En todas las visitas, el paciente ha estado acompañado de algún familiar o cuidador directo, realizándose las pruebas neuropsicológicas a solas con el paciente y el evaluador, dato que no podemos comparar con otros estudios, puesto que este detalle no está incluido en sus comunicaciones.

El estudio de la función cognitiva, requiere varias consideraciones y reflexiones. Es difícil unificar criterios en el ámbito investigador, ante la gran cantidad existente de escalas y test neuropsicológicos que estudian las alteraciones de la cognición. Es pues difícil debatir estudios realizados con diferente metodología.

En el momento que se inició nuestro estudio, se incluyó como exploración básica para estudiar la función cognitiva, tanto en la primera visita, como en las de

seguimiento, el Mini-Mental State Examination (MMSE) (108). Sabemos, que los test cognitivos breves como este, nunca deben sustituir a una exploración neuropsicológica amplia y detallada, ya que podemos encontrar falsos positivos (Yaakov Stern), 1995 (186), debido a un bajo nivel educacional, falta de atención, alteraciones físicas, etc., y falsos positivos debido sobre todo a un nivel cultural alto que enmascare deterioros incipientes. Sin embargo, por la rapidez de su administración, es un test recomendable para estudios epidemiológicos. En este artículo (186), se recomienda un punto de corte de 24 como apropiado para evitar en lo posible falsos positivos, y un punto de corte de 27 si queremos minimizar los falsos negativos, cuando el nivel cultural es alto. Black y cols.(187), en su estudio establecieron que un punto de corte de 23/24, daba una sensibilidad (S) de 100% y una especificidad de 66%. La mayoría de los trabajos revisados, incluyen en su evaluación neuropsicológica este test como el de (Marcus Richards et col. 1993, (169) (170) o el de Yaako Setern and Diae M. Jacobs, 1995 (171). Otros han utilizado baterías no estandarizadas con diferentes subtest, que recogen las diferentes alteraciones cognitivas, Charles Flicker, 1993 (172), Alistair Burns, 1991(182), Nielsen H., 1991 (176), otros han añadido al MMSE, el CAMCOG. Es este un instrumento extenso y por tanto de difícil manejo en estudios a largo plazo. Además en nuestra población, dado su nivel educacional de partida, se hacía difícil aplicar baterías con un requerimiento cultural elevado.

La Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)(1982) (110), incluye 21 ítems cognitivos y 11 ítems no cognitivos. Tiene varios inconvenientes, uno es el tiempo

que se necesita para administrarlo (30 minutos), y se necesita entrenamiento por parte del evaluador, por lo que se ha utilizado más en el campo de la investigación farmacológica, en ensayos clínicos. Su gran auge se ha producido tras que la subescala cognitiva, fuera la metodología utilizada en los ensayos clínicos con Tacrina y fuera considerada por la FDA como el patrón de referencia para el desarrollo posterior de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa.

El Test Barcelona, considerado dentro de las baterías neuropsicológicas extensas es de indudable valor pero su extensión limitan su utilización en estudios a largo plazo (188). Exponemos de forma comparativa instrumentos de screening más usados en la detección de las demencias. **Tabla VI.1.**

DATOS TRANSVERSALES DE INSTRUMENTOS DE SCREENING USADOS EN LA DETECCIÓN DE DEMENCIA (ADAPTADO DE PETERSEN Y COLS., <i>NEUROLOGY</i> , 2001; 56:1133-1142)						
Autores	Instrumento estudiado	Población (n)	Sensibilidad especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Clase de evidencia
Ganguli y cols. ¹ Kukull y cols. ²	MMSE/en población MMSE/puntuaciones estándar	1365/>65 años 150/basado en clínica	49/92 (perc. 10) 63/96	77 (perc. 10) 96	82 (perc. 10) 63	I I
Wilder y cols. ³	MMSE/puntuaciones normalizadas	795/>65 años	90/44	—	—	II
Tangalos y cols. ⁴	MMSE/edad y escolaridad	3,515/población de la comunidad	82/99	91 (razón de base 20)	96 (razón de base 20)	II
Fillembaun y cols. ⁵	MMSE/análisis subset	621 EA/412 controles	—	—	—	III
Mangi y cols. ⁶	MMSE/edad y escolaridad	100 EA/749 controles	—	—	—	III
Fountoulakis y cols. ⁷	MMSE/puntuaciones normalizadas	277	100/57	—	—	III
Heun y cols. ⁸	MMSE/puntuaciones normalizadas	287	92/96	—	—	III
Kokmen y cols. ⁹	Test breve del Screening de los 7 minutos	288/110 dementes 60 EA/60 controles	86/88 92/96	— 54/95 (razón de base 5-50)	— 99 (razón de base 5-50)	III III
Buschke y cols. ¹¹	Screening de la alteración de la memoria	483/50 dementes	87/96	54/85 para EA (razón de base 5-20)	—	I
Cahn y cols. ¹²	Test del dibujo del reloj	199/probables deterior. cognitivos /203	83/72	—	—	I
Bourke y cols. ¹³	Test del dibujo del reloj	77/de la clínica de la memoria	—	—	—	III
Lam y cols. ¹⁴	Test del dibujo del reloj	106/53 dementes	83/79	98 (razón de base 14)	—	II
Inouye y cols. ¹⁵	Test del tiempo y el cambio	776/106 dementes	86/71	32 (razón de base 14)	97 (razón de base 14)	II

Tabla VI.1.

En cualquier caso, es importante destacar, de nuevo, que el trabajo se inicia en el año 1991, cuando un buen número de estos instrumentos tenían una escasa aplicación clínica fuera de su uso en investigación clínica.

Para la valoración funcional de los pacientes se utilizó la Escala de Blessed (Dementia Scale de Blessed y cols., (189). Da buena información actual sobre el paciente en tres apartados, con datos en la primera parte cognitivos sobre las actividades de la vida diaria, en la segunda sobre su autocuidado y en la tercera sobre personalidad y conducta. Una de las críticas a esta escala, es la dificultad que entraña la interpretación psicométrica de tres apartados tan diferentes; sin embargo es ampliamente utilizada en los estudios de seguimiento en demencias sobre todo en la Enfermedad de Alzheimer. Se ha utilizado (190) , la escala para valorar el deterioro y ver la tasa de cambio anual y también como referente para validar escalas más recientes multidimensionales como la ADAS (Alzheimer´s Disease Assessment Scale) (1984) (110). Para la evaluación del estado emocional, se incluyó en el Protocolo del trabajo la Escala de depresión geriátrica de Yesavage (125), se decidió su utilización ya que no se incluyen ítems de contenido somático, que pudieran aumentar la puntuación global con las quejas somáticas propias de la edad, siendo de fácil aplicación. Guarda buena validación concurrente con la Escala de depresión de Hamilton, que confirma su utilidad clínica.

En el protocolo tanto de diagnóstico como de seguimiento, se incluyó una exploración neurológica estandarizada, determinaciones bioquímicas, función tiroidea.

Al disponer de datos de la valoración neuropsicológica a los tres años del inicio del estudio, hemos podido evaluar no solo la situación cognitiva inicial sino intentar establecer la presencia de diferentes velocidades de deterioro en nuestros pacientes e intentar conocer su posible influencia en la evolución final, así como correlacionarla con los datos basales e investigar si dichos datos basales modificaban en alguna medida esta tasa de progresión. Establecer la velocidad de deterioro, es siempre un aspecto complejo. Hemos adoptado un método diseñado por el Dr. López-Pousa, 1997 (191) modificándolo ligeramente. Se ha utilizado como medida de deterioro el resultado de restar la puntuación obtenida en el primer Mini-Mental de Folstein, que se realiza en la primera evaluación del paciente, restándole la puntuación del último Mini-Mental y dividiendo el resultado por el primero. Finalmente para facilitar su lectura se ha multiplicado por cien.

$$\text{Mini - MentalFinal} = \frac{\text{MMSE1}^{\text{a visita}} - \text{MMSE3}^{\text{a visita}}}{\text{MMSE1}^{\text{a visita}}} \times 100$$

Considerando que el paciente tenía un deterioro en la última visita respecto a la primera, si el resultado de esta operación era >10%, y se consideraba que no había existido deterioro cuando era <10%. Este método también ha sido utilizado antes en la literatura(122).

Hemos reclutado más mujeres, hallazgo común en la mayoría de los trabajos

publicados (169) (170) (171) (184) (182) (176) (183) (193) (194) excepto en (190) y con número igual (195). Nuestros pacientes no presentan diferencias relevantes por razón de sexo con respecto al grado de deterioro, ni en la tasa de deterioro. Otros autores si han encontrado un mayor deterioro en mujeres, Linn, RT, 1995 (196) (174), David A. Drachman, 1990, (194).

En nuestro estudio, tampoco hemos encontrado diferencias en el grado de deterioro alcanzado ni con la velocidad de este según el nivel cultural de los pacientes. Nuestros datos no son comparables con otros estudios a nivel europeo, por las diferencias educacionales existentes ya comentadas. En estos estudios (184), todos los pacientes tenían como mínimo 7 años de escolarización. En este sentido en nuestro país el Dr. Carnero –Pardo, 2000 (197), comenta, que el concepto de la demencia clásicamente ha ido asociado a un bajo nivel cultural, en la mayoría de los estudios epidemiológicos. Al reflexionar sobre este hecho en su estudio, plantea varias cuestiones entre las que destacan el conocer si la asociación es real o causal, la necesidad de perfilar los mecanismos por los cuales se puede modificar el proceso patogénico o la expresión clínica, y por último la conveniencia de analizarlo como posible factor de riesgo. Concluye que el bajo nivel educativo y sobre todo el analfabetismo, son el factor de mayor relevancia socio-sanitaria para la demencia.

Los antecedentes familiares, y en especial los de demencia, se han sugerido como posible factor de riesgo e incluso como predictor de evolución más rápida. No

hemos hallado esta relación en nuestra serie con respecto al mayor deterioro en el Mini-Mental Final. En nuestra serie encontramos 34 pacientes, con posibles antecedentes de demencia, con una pequeña tendencia a una mayor tasa de deterioro en los pacientes con antecedentes familiares. Estudios como el de Haupt, 1993 (198), con diseño longitudinal de 265 pacientes, encontró un 24% con agregación familiar, y en él el deterioro medido con el CAMDEX, tampoco alcanzó niveles de significación estadística. Entre sus hipótesis investigaron la posible relación entre los síntomas de progresión de la Enfermedad de Alzheimer con la edad de inicio precoz y la agregación familiar (23 pacientes) y entre los síntomas de progresión de la Enfermedad de Alzheimer con la edad de inicio tardío sin agregación familiar (67 pacientes), sin poder demostrarlas. Se han encontrado algunas objeciones a este trabajo, empezando por que quizá el período de seguimiento fue demasiado corto (12 meses), o que la muestra del primer grupo era pequeña respecto al segundo. En cualquier caso el análisis de los antecedentes siempre es dificultoso, tanto por estar sujeto al sesgo del recuerdo como por la elevada mortalidad a edades tempranas, en la época en que los padres de nuestros pacientes vivieron y por tanto limita las conclusiones en este terreno.

Swearer et al, 1996 (199) estudian la tasa de progresión de la Enfermedad de Alzheimer familiar, comparando un grupo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz, con un seguimiento entre 12 y 89 meses, con otro de Enfermedad de Alzheimer esporádica de inicio más tardío, con un seguimiento entre 17 y 166 meses, iguales en edad y educación. Concluyeron que los factores pronósticos en

el momento del diagnóstico son poco consistentes en el momento actual, debido en gran parte a que no se puede averiguar cuanto ha progresado la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los dos grupos no difirieron significativamente, en cuanto a duración de los síntomas, severidad y déficit cognitivos en el momento de la evaluación inicial.

En nuestra muestra, solamente 4 pacientes tenían un familiar directo con síndrome de Down, por lo que los resultados no son significativos respecto al deterioro o progresión de los pacientes. En un estudio realizado en pacientes con el síndrome de Down, y Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, se evidenció que el gen autosómico dominante parece estar unido a los pacientes con Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz en el brazo largo del cromosoma 21 (195). Debemos añadir que el patrón neuropatológico se ve prácticamente en todos los pacientes con síndrome de Down a partir de los 40 años sin signos clínicos de demencia.

Entre los antecedentes personales, no hemos hallado datos que muestren una asociación significativa respecto al deterioro en el MMSE Final. En algunos casos se debe claramente al bajo número de pacientes con ese antecedente, como ocurre con la patología vascular cerebral donde solo 2 pacientes en nuestro trabajo, tenían antecedentes de AVC. Esto es explicable por el método de reclutamiento, y los criterios de exclusión, que se tuvieron en cuenta a la hora de incluir los pacientes en nuestro estudio. En 1991 se estimaba que la presencia de infartos cerebrales debía decantarnos hacia una demencia vascular, e incluso basados en la escala de isquemia de Hachinski,

la sola presencia de antecedentes de ictus orientaba muy en contra de una Enfermedad de Alzheimer. En estos momentos la comorbilidad entre ambas entidades está mejor aceptada. Ficher, 1990 (185), concluye que existe la necesidad de pruebas clínicas estandarizadas para una clasificación fiable.

La toma de fármacos neurolépticos, y antidepresivos por los pacientes, muestra una tendencia sin significación estadística, a ser más frecuente en los pacientes con mayor deterioro. Muchos pacientes con Enfermedad de Alzheimer, presentan de forma concomitante síntomas psiquiátricos y alteraciones conductuales durante el curso de la enfermedad, especialmente depresión. La prevalencia de la depresión en la Enfermedad de Alzheimer varía entre el 0% y el 86%, según los métodos de muestreo y síntomas medidos Oscar, L. López, 1990,(200). Se planteó el estudiar si la presencia de depresión puede ser un patrón neuropsicológico en la Enfermedad de Alzheimer. Se estudió a 174 pacientes entre 1983 y 1988 todos ellos diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer leve. Se estudiaron dos grupos 10 depresivos y 10 que no presentaban signos de depresión. Los síntomas depresivos en pacientes ancianos no demenciados son comunes, con una prevalencia del 15%, y con mucha frecuencia acompañada de clínica cognitiva leve (olvidos benignos), lo cual plantea un problema muy relevante para distinguirlo de los estadios iniciales de demencia. Este estudio concluye que no existe diferencia entre los grupos en lo que se refiere al deterioro cognitivo. En otro estudio (169) (170), el 23% de los pacientes presentaron depresión al inicio del estudio, no estando asociado de forma estadísticamente significativa al deterioro en los pacientes.

En nuestros pacientes hemos encontrado la depresión asociada fundamentalmente a la tasa de deterioro, hallazgo confirmado por su relación con la propia anamnesis, con la escala de Yesavage y con un uso mayor de antidepresivos en estos pacientes con deterioro más rápido.

La forma de inicio de la enfermedad en el 100% de nuestros pacientes fue insidiosa. Difiere esto respecto a los estudios comparativos entre Enfermedad de Alzheimer y demencia V. (185), en el que resalta que el 94% de su serie tuvieron un comienzo insidioso en los diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer., y un 46% fue subagudo en las demencias vasculares. De igual forma el modo de evolución en nuestro estudio, es progresivo a diferencia de los pacientes con formas vasculares en los que la evolución fue en un 50% escalonada o fluctuante frente a un 81% de forma progresiva en los afectos de Enfermedad de Alzheimer (185).

Es bien conocido que los cambios cognitivos muy sutiles pueden estar presentes mucho antes del diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. La duración de la fase preclínica no es bien conocida. Se sabe que es mayor de 1 o 2 años, pero debido a múltiples dificultades, incluido el coste, se han hecho pocos estudios neuropsicológicos al respecto (174). Este estudio se realizó como parte de la investigación epidemiológica de la cohorte de Framingham, en un estudio prospectivo de 14 años, concluyendo que se pueden encontrar déficit cognitivos 7 años antes de la fase inicial. Por otro lado el

deterioro cognitivo es considerado como un prerrequisito para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (Criterios NINCDS-ADRDA). Dos cuestiones interesantes se plantean en este trabajo el determinar en qué punto pueden tener déficit cognitivo estos pacientes y qué instrumentos neuropsicológicos son los mejores para distinguir los pacientes que van a desarrollar la Enfermedad de Alzheimer de los que no.

Cuando comparamos los distintos estudios realizados, encontramos que no existe unidad de criterios a la hora de establecer cuales son los mejores test o escalas neuropsicológicas, para la evaluación diagnóstica de un posible demente y su posterior seguimiento.

En nuestra tesis hemos analizado la presencia de signos y síntomas neuropsicológicos respecto al Mini-Mental final. Encontramos una tendencia, que no alcanza significación estadística, a un mayor empeoramiento en los pacientes cuyo síntoma inicial fue la alteración del lenguaje (100% de los pacientes que lo presentaron empeoraron) y cambio de carácter (100 %), seguido en frecuencia por la alteración de la memoria (76,6 %) y la alteración de las tareas cotidianas (66,6%). En los datos cualitativos de la primera evaluación, siguen prevaleciendo estos datos, con una tendencia al mayor deterioro en los pacientes que presentan en esta visita en primer lugar una alteración de las tareas cotidianas y alteración del lenguaje (disartria), sin significación estadística. La afectación del lenguaje también ha sido identificada por otros autores como un signo de mal pronóstico (Bracco L, 1994 (201). Otros

autores(169), han encontrado, sin embargo, como primer síntoma la alteración de la memoria (81%), seguido de la alteración de las tareas cotidianas en un 6,3 % y con una muy baja prevalencia de alteraciones del lenguaje (3,6%) en fases iniciales. Frente a ello otros autores (185) realizan un estudio comparativo entre 86 pacientes con Enfermedad de Alzheimer y 22 controles sanos con un mínimo de 7 años de escolarización, y mediante un protocolo similar al nuestro. La población de estudio en este trabajo es similar demográficamente a la de nuestro estudio (edad 62,2c / 67,8 pc.). La batería neuropsicológica fue el Mini-Mental y la Escala de Blessed, e incluyeron pruebas de lenguaje, orientación, memoria, discriminación visuoconstructivas, test para las afasias. Llegan a la conclusión de que la alteración léxico-semántica, no se relaciona con la edad de inicio ni con la tasa de progresión de la enfermedad y que la alteración del lenguaje en la Enfermedad de Alzheimer, puede resultar de la combinación de al menos dos procesos neuropsicológicos.

Los hallazgos de otros autores (172), también apoyan la existencia de un mayor deterioro en pacientes con alteración del lenguaje precoz, sin influir la edad de los pacientes, aunque sin alcanzar significación estadística. En los pacientes >65 años, era la alteración de la memoria reciente el síntoma inicial, que posteriormente se correlacionaba con un mayor deterioro. Algunos trabajos son destacables como ejemplo de metodología poco ortodoxa como por ejemplo puntuar con cero directamente a aquellos pacientes que no podían contestar algún test (193).

La alteración en las tareas cotidianas también se ha apuntado como un predictor precoz de deterioro con una $p < 0.02$ (194). La correlación entre las escalas de actividades de la vida diaria y los test cognitivos es baja (202). Siempre se ha apoyado la idea de que el déficit de memoria y otros déficit cognitivos eran el primer síntoma, encontrándonos con varios estudios que apoyan que los cambios conductuales pueden preceder a los cognitivos (como el primer caso descrito por Alois Alzheimer). En este trabajo (202), en una serie de 66 pacientes, la alteración de las actividades de la vida diaria se asoció significativamente a un deterioro más rápido.

Asimismo la clínica conductual y el cambio de carácter se han asociado de forma relevante con mayor deterioro (169).

Tras el análisis estadístico, se vio que no existía una significación estadística entre el deterioro final y la imagen de la T.A.C. obtenida en los pacientes al principio del estudio, pero sí una tendencia a un mayor deterioro en aquellos que se observó una atrofia córtico-subcortical con un 84,1%, de los pacientes que la presentaban. Como en los demás trabajos iniciados en la época del nuestro, se rechazaron aquellos pacientes que presentaron infartos corticales evidenciados por la TAC (169). Los pacientes con clínica silente y leucoaraiosis se incluyeron, siguiendo el protocolo CERAD (1989) (203).

Algunos autores (182), han apuntado la posibilidad de la asociación del grado de

atrofia con la gravedad de la enfermedad. Estos autores separaron siete regiones con una escala de puntuación de cuatro puntos de atrofia o ensanchamiento: no, leve, moderada, severa. Las regiones fueron el lóbulo frontal, el lóbulo parietal, el lóbulo temporal, el lóbulo occipital, la cisura silviana derecha y la cisura interhemisférica. Tras el análisis de sus resultados no se evidenció efecto sobre el deterioro en los pacientes con atrofia del lóbulo parietal. Sorprendentemente había más atrofia en la región frontal, parietal y región izquierda de la cisura silviana en seis pacientes que no se deterioraron. Otros autores han asociado la atrofia parietal a un peor pronóstico (Naguib y Levy (1982), encontrando una asociación no significativa entre el aumento ventricular, la atrofia parietal derecha y el declive cognitivo.

Las neuroimagen funcional ya sea mediante PET o SPECT constituye en este momento una herramienta muy útil en algunas ocasiones para el estudio de las demencias. La PET (tomografía por emisión de positrones), permite estudiar el flujo, el metabolismo utilizando el análogo de la glucosa fluoro-deoxi-glucosa, marcado con ^{18}F (FDG) y además, permite el uso de trazadores metabólicos y marcadores farmacológicos. La SPECT (tomografía por emisión de fotón único), fundamentalmente determina el flujo, siendo el radiofármaco más utilizado el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO.

En la enfermedad de Alzheimer encontramos como patrón más típico, la hipoperfusión medida con la SPECT, y la disminución del metabolismo con la PET en el neocortex asociativo parietal posterior, temporal y cíngulo posterior. Estas alteraciones

suelen ser bilaterales, aunque con un grado variable de asimetría. El puente y el cerebelo, son las zonas más frecuentemente utilizadas como punto de referencia de normalidad.

Estas técnicas pueden incluso contribuir a establecer un estadiaje en la enfermedad (204), su mayor problemática es la no disponibilidad tanto por motivos económicos (alto coste) como por su complejidad (sobre todo de la PET). Pueden tener un papel importante para establecer la progresión y monitorizar los efectos terapéuticos si logran ser más accesibles y reducir su coste, pero aún hoy no pueden considerarse una exploración de rutina en el estudio de la demencia. Esta razón, todavía más real cuando se inició nuestro trabajo, es la que hace que no la hayamos incluido en la valoración de nuestros pacientes, aunque en alguno de ellos se realizaron estudios de SPECT.

En un trabajo comparativo (208), se analizó, un grupo de pacientes frente a controles y qué método era mejor para el diagnóstico y estadiaje de la enfermedad de Alzheimer los test neuropsicológicos, o la imagen funcional. En los test se tuvo en cuenta que la alteración de la memoria, es prácticamente siempre la primera alteración en la Enfermedad de Alzheimer. Se observó que el estudio del recuerdo era útil para el diagnóstico y el del reconocimiento, para el estadiaje. Se utilizó la batería neuropsicológica de CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (203).

En algunos centros se utiliza la imagen funcional para el diagnóstico. Algunos autores (206), estiman que el PET tiene 92% de sensibilidad y 80% de especificidad para la Enfermedad de Alzheimer. El trabajo se plantea analizar la sensibilidad de los test neuropsicológicos en el diagnóstico y estadiaje de la Enfermedad de Alzheimer, la sensibilidad del SPECT en el diagnóstico y estadiaje de la Enfermedad de Alzheimer y si el patrón hallado en la SPECT se corresponde con la anatomía patológica de la Enfermedad de Alzheimer, con afectación temporoparietal, afectación frontal subsiguiente, o el patrón es más heterogéneo. Finalmente la pregunta a resolver es si existen pacientes con Enfermedad de Alzheimer diagnosticados clínicamente con test neuropsicológicos anormales y SPECTS normales.

En el estudio se evidenció, el papel principal de la neuropsicología sobre todo de los test de memoria para discriminar a los pacientes, incluso con enfermedad incipiente, de los controles. De las medidas usadas, las de memoria diferida con material verbal, fueron las más discriminatorias (efecto suelo muy pronto, por lo que no sirven para el estadiaje), los test de memoria operativa, de memoria semántica y de recuerdo inmediato, son útiles en el estadiaje de la demencia de la Enfermedad de Alzheimer.

El 74% de los pacientes fue bien diagnosticado por el SPECT y 98% por los test neuropsicológicos. Esto apoyaría el dato de que en muchos pacientes con test patológicos el SPECT es normal. Otro hallazgo importante fue el patrón heterogéneo de hipoperfusión encontrado, pues aparte de los cambios temporoparietales, en bastantes

casos se evidenció un patrón de hipoperfusión frontal bastante temprana. En conclusión los test son más sensibles en el diagnóstico y estadiaje de la Enfermedad de Alzheimer que el SPECT. Transcurridos algunos años cabe resaltar que todavía la prueba tiene una disponibilidad limitada y que su coste sigue siendo elevado.

Para la gradación del deterioro global se utilizó la Escala GDS o Escala de Deterioro Global (Global Deterioration Scale) de Reisberg (126). En nuestro trabajo los pacientes con GDS más alto muestran un deterioro mayor en el Mini-Mental Final ($p=0,012$). Este es el hallazgo fundamental dentro de este capítulo. Pensamos que lo que viene a expresar es que el deterioro se acelera en estadios más avanzados de la enfermedad, incluso con escalas como el Mini-Mental que alcanzan un efecto suelo (imposibilidad de reducir su puntuación más) en fases relativamente tempranas de la enfermedad (F. Bermejo, T. Gómez-Isla, 1994) (208). En la exploración neurológica, no encontramos ninguna asociación estadísticamente relevante y únicamente los pacientes que presentaron focalidad y signos de extrapiramidalismo en la primera visita muestran tendencia a un deterioro funcional más rápido. En un estudio (171) se halló una correlación con la existencia de signos extrapiramidales y el empeoramiento en el Mini-Mental modificado con una diferencia de empeoramiento en la puntuación de 1.30 menos en los pacientes que presentaban signos extrapiramidales.

No hemos hallado correlación entre el Mini-Mental Final y el tiempo de evolución, si bien en los pacientes que llevan un mayor tiempo de evolución se apunta

una tendencia sin significación estadística a un mayor deterioro. La primera crítica es evidente. No sabemos con seguridad cuando empezó la fase preclínica de la enfermedad, ya que culturalmente el paciente acude a la consulta en una fase de evolución clínica y la medición en el tiempo es siempre aproximativa, bien por la información del paciente o del cuidador. Sin embargo este mismo resultado ya ha sido apuntado por otros autores (198) analizando dos grupos de pacientes, uno menor de 65 años (31%) y otro > 65 años (69%), y otros dos grupos con agregación familiar (24%) o sin ella (76%). En ninguno de estos análisis encontraron diferencias estadísticamente relevantes.

Los pacientes cuyo Mini Mental se deterioró por encima del 10% en el tiempo de observación entre la 1ª y la 3ª visitas presentan una puntuación menor en el Minimental ($p < 0,001$) y mayor en la escala de Blessed ($p = 0,001$), es decir los pacientes más afectados se deterioran a mayor velocidad.

En un estudio (182), se utilizó el CAMCOG, la escala cognitiva del CAMDEX y de la cual se puede obtener la puntuación del MMSE, y el test abreviado mental (AMTS), y como escala de severidad se utilizó el CDR. El estudio demostró que ni la edad, ni la edad de inicio tenían efecto sobre la tasa de declive, al igual que nuestro estudio. Sin embargo la evolución inferior a los 24 meses de la enfermedad, junto con la presencia de historia familiar en padres, y la función cognitiva inicial de la enfermedad (moderada), tenía una influencia moderada en la progresión. Este estudio cuenta con algunos problemas metodológicos como una duración del estudio (12 meses) corta, la

inclusión de casi todos los enfermos con enfermedad avanzada, la inclusión de pacientes únicamente mayores de 65 años, la exclusión de los pacientes que fallecieron, aunque si se analizó que presentaban mayores alteraciones apráxicas. Finalmente, tampoco se consideró el papel que los test utilizados estaban sujetos a un importante efecto “suelo” en el tipo de población incluida mayoritariamente.

En 1990 el grupo de Rebok (193), realizó un estudio longitudinal a dos años con 51 pacientes con Enfermedad de Alzheimer y 22 sujetos normales iguales en edad y educación. Se estudió la capacidad visuo-espacial, la capacidad de denominación, fluencia y comprensión verbal. Se llegó a la conclusión que los test cognitivos que evalúan denominación por confrontación y comprensión de relaciones sintácticas son muy sensibles a los cambios en la progresión de la enfermedad (es decir alteraciones en el lenguaje). Ninguno de los pacientes tenía en el Mini-Mental más de 24 puntos. Algunas objeciones metodológicas a este estudio serían el que se puntuara como 0 aquellos test que por cualquier motivo no pudiera ejecutar el paciente, todos los pacientes tenían como mínimo 11 años de educación formal y por tanto sus resultados son difíciles de comparar con nuestro trabajo.

Otros autores compararon 86 pacientes con Enfermedad de Alzheimer y 92 controles sanos, se observó dos grupos de pacientes según el deterioro fuera visuoconstruccional o léxico/semántico (183). Concluyen que las alteraciones léxico/semánticas no se relacionan con la edad de inicio y con la tasa de progresión de

los síntomas y que la alteración del lenguaje, puede resultar de la combinación de al menos dos procesos neuropsicológicos: las capacidades léxico-semánticas, implicadas en la producción de palabras y no relacionadas con el inicio de los síntomas, sino que sería una anomalía de conducta habitual en la Enfermedad de Alzheimer, y las capacidades sintácticas, relacionadas con la edad de inicio, como resultado de la afectación en la comprensión de palabras, frases y expresión escrita en los casos de inicio precoz, posiblemente por una disfunción en el hemisferio izquierdo en su parte posterior.

El conocer las causas asociadas a las tasas de progresión de la enfermedad, puede tener dos aplicaciones importantes. Una teórica, pues el comprender el mecanismo del declive puede aportar datos a la patogénesis y fenomenología de la enfermedad. Y otra práctica puede ayudar a los profesionales sanitarios y familiares a planificar y prevenir alguno de los factores del declive (209). Este trabajo intenta analizar el deterioro cognitivo en relación con variables de conducta y salud, así como la edad de inicio precoz y la larga duración del deterioro cognitivo. Se estudió a 200 pacientes ambulatorios, en la Universidad de Washington. Las medidas neuropsicológicas utilizadas fueron el WAIS-R (Wechler 1981) (210), la Escala de Memoria de Wechler (1945)(1945 (211) y el Mini-Mental de Folstein (1975) (108). Se analiza el porcentaje total de cambio en el Mini-Mental (último-primer) en una base por meses. Se observó que la incidencia de otros problemas de salud asociados aumentan el declive.

Se ha apuntado la hipótesis de que si existen distintos factores clínicos que puedan dar diferentes pronósticos podría sugerir la existencia de subtipos de la Enfermedad de Alzheimer (194). En el estudio se analizaba la incontinencia y la alteración de las tareas cotidianas. En este estudio de predictores se incluyó en el seguimiento el grado de severidad, expresada por la medida de la capacidad verbal o déficit de memoria, la existencia de rasgos inconsistentes de la enfermedad, como la presencia de signos extrapiramidales, que pueden reflejar distinta severidad a la entrada del estudio, diferentes subtipos de la Enfermedad de Alzheimer o la posibilidad de diagnósticos alternativos como la demencia por cuerpos de Lewi, y factores individuales como el sexo, o la edad de inicio que no se corresponden con la severidad al inicio pero pueden aportar datos para la progresión. La muestra fue de 52 pacientes, con un seguimiento de 5 años y una severidad de la enfermedad al inicio de leve moderada, siguieron 42 pacientes y éste se consideró concluido cuando el paciente había alcanzado los tres puntos finales: dependencia total en las actividades de la vida diaria, incontinencia e institucionalización. Concluyen que está por determinar si un tipo determinado de test psicométrico predice mejor la evolución, al igual que otros estudios publicados dicen que las medidas de alteración en el lenguaje son buenos predictores del declive, al igual que las medidas visuoespaciales y de recuerdo inmediato. La institucionalización está influida por otros factores tales como la salud del cuidador, recursos financieros, supervivencia, disponibilidad de casas de asistencia, etc., en oposición a los hallazgos de otros autores Heyman et al (1987). Según estos autores la institucionalización es un factor importante en la severidad de la demencia. En su

estudio el nivel cultural de los pacientes no influye en la severidad de la enfermedad. Apuntan la posibilidad de que los pacientes con un nivel más alto acudan antes al médico por lo que en el momento del inicio es menos severa. Esta conclusión parece razonable puesto que, además, en general el ambiente que rodea al enfermo tiene un nivel sociocultural similar. Los cuidadores con un nivel más alto son habitualmente informadores clave más precoces, capaces de identificar el déficit antes. Ni la edad ni el género influyen en este estudio. Concluyen que ningún factor predictor de la severidad predice la evolución de la enfermedad, ni permite reconocer subtipos y que solamente medidas de la función intelectual pueden predecir la progresión de la enfermedad Heyman et al (1987). Nuestros datos no parecen indicar esta opción puesto que con un trabajo con mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado ni los factores demográficos ni los intelectivos ni las características basales apuntan una clara tendencia sobre su posible influencia sobre el ritmo de deterioro en nuestros pacientes.

Algunos instrumentos neuropsicológicos han demostrado ser un buen predictor de la enfermedad. En un trabajo realizado en tres departamentos Neurológicos de estados Unidos, se recoge un estudio longitudinal con un seguimiento entre 4 y 6 años, entre un grupo control de 59 sujetos, 30 con probable riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer y un grupo de 38 pacientes diagnosticado de la enfermedad, sin diferencias en sexo ni edad (212). Se les aplicó entre otras muchas escalas cognitivas y conductuales la DRS (Dementia Rating Scale) (111). Esta escala mide la gravedad de la demencia, y mostró una buena correlación con el 93 % de los casos del grupo que desarrolló

posteriormente la enfermedad.

En este sentido nosotros hemos utilizado la escala GDS de Reisberg, fundamentalmente por tratarse de una escala de fácil aplicación y ampliamente validada en muchos países. Nos permite incluir algo más que el simple dato cognitivo como es el caso con el Mini-Mental. Fundamentalmente está diseñada para la gradación de las demencias y su estudio evolutivo (213).

Dado que nuestro trabajo incluía saltos temporales importantes parecía la escala fundamental a aplicar. Por otra parte en su estimación está implícita una valoración de la capacidad funcional residual del paciente. Para su análisis, y para evitar la dispersión de los datos hemos recurrido a reagrupar los pacientes en estadios similares.

No hemos encontrado en la literatura estudios con el planteamiento de nuestro análisis referido a esta escala. Sí nos sirve como forma de corroborar los datos que hemos ido encontrando en nuestro trabajo.

Como ocurría con la medida del deterioro cognitivo encontramos una tendencia sin alcanzar significación estadística respecto a la existencia al inicio alteraciones de las tareas cotidianas, alteración del lenguaje y cambio de carácter. Otros autores han apuntado esa misma tendencia (194).

Esta tendencia alcanza un valor significativo cuando analizamos separadamente la simplificación del lenguaje ($p < 0,005$) y la disartria ($p = 0,012$). Por otra parte, la edad de los pacientes evaluados en el momento de su inclusión en el estudio ($p < 0,01$) parece correlacionarse de forma inversa con el deterioro, la media de edad de los pacientes con estadios de la enfermedad más bajos era significativamente menor que la de los incluidos en los grupos de afectación más grave. Sin embargo, la edad de inicio, no muestra diferencias significativas con el grado de afectación de la enfermedad medido mediante la escala GDS. Algunos trabajos (183) (194), encuentran diferencias respecto a la edad temprana. Los pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad presentan un tiempo de evolución más prolongado aunque no alcanza significación estadística, probablemente motivado por la reducción en el número de casos debido a las pérdidas por exitus. Este dato es típico de una enfermedad degenerativa progresiva. Sin embargo, llama la atención que la diferencia se establece sobre todo con el estadio leve frente a los moderados y graves, pero no entre estos últimos. Ello probablemente indica la existencia de pacientes con distintas tasas de progresión, reforzando la hipótesis inicial de nuestro trabajo aunque a la vista de nuestros resultados no hay parámetros demográficos o clínicos que permitan predecir esa progresión, o al menos nuestro diseño no nos ha permitido identificarlos.

Finalmente se realizó una nueva y última evaluación en la que se consiguió contactar con todos los pacientes o familiares en su defecto, para obtener la información de la situación de los sujetos estudiados. De esta manera, después de 10 años de

seguimiento no se tuvo ninguna pérdida en la muestra. Para ello en algunos casos hubo que realizar entrevistas telefónicas debido al desplazamiento de algunos pacientes fuera de nuestra comunidad autónoma y en otros el investigador principal tuvo que desplazarse hasta el domicilio de los pacientes para poder evaluarlos debido al grado de discapacidad alcanzado.

El análisis realizado en este momento del trabajo se centró en evaluar la evolución final de los 114 pacientes de nuestra muestra, con las causas de mortalidad y análisis de la supervivencia.

En todos los casos se clasificaban ya en grados avanzados de la enfermedad, grave o muy grave en la escala GDS. Incluimos, además un nuevo apartado que era el del fallecimiento.

No encontramos diferencias respecto al sexo, antecedentes personales de demencia. En algunos trabajos (199), se demuestra una relación con la agregación familiar, si bien los pacientes incluidos difieren de los nuestros porque se trataba de casos con herencia autosómica dominante asociada. No existe relación para la evolución final con ningún antecedente personal.

Al analizar la relación con el nivel cultural previo de los pacientes, no encontramos relación con la evolución final. Algunas pequeñas diferencias (**tabla V.8.2**) son achacables probablemente a un mejor aprovechamiento de recursos sanitarios en los

pacientes con niveles culturales superiores. Algunos autores, sin embargo han encontrado una mayor mortalidad en pacientes afroamericanos con enfermedad de Alzheimer y con un nivel cultural más alto, (214). Lo explican a partir del concepto de reserva cerebral (184). Según el cual la mayor formación confiere una capacidad mayor para sobrellevar los déficit iniciales sin que sean aparentes mientras la lesión neuropatológica avanza. De tal modo cuando la enfermedad se declara abiertamente, está más avanzada y por tanto la supervivencia queda reducida.

Ninguno de los síntomas iniciales sobre los que interrogamos a nuestros pacientes presenta diferencias significativas en la evolución final.

Tampoco al relacionar la evolución final con la exploración neuropsicológica de la primera visita, encontramos diferencias o tendencias significativas. Sin embargo, la existencia de alteración de las tareas cotidianas, si que se asocia a una mayor letalidad, así como la presencia de algunas alteraciones en el lenguaje precoces. Por otra parte, el debut con clínica confusional se asocia a una menor letalidad.

Otros autores con una metodología similar a la nuestra en cuanto al modelo de seguimiento, con un seguimiento longitudinal de dos años y transversal a los 7 años del inicio (172), con una muestra de 136 sujetos, divididos en controles 33 + 50 (<65 años y > 65 años) y 47 pacientes con demencia leve y 39 con demencia avanzada, concluyeron los test de memoria reciente y los de lenguaje extraídos de una batería neuropsicológica

más extensa tenían valor predictivo.

En la evolución final existe una relación con significancia estadística en los pacientes que presentaron signos extrapiramidales relacionado con el fallecimiento, con una $p=0,001$, con resultados comparables al estudio de Ster y cols (3). Sin embargo la baja incidencia de estos hallazgos en la primera exploración nos indica que fundamentalmente se trata de un dato asociado a las formas más graves de la enfermedad ya al inicio y creemos que es de este modo como debe interpretarse en general este hallazgo.

La neuroimagen inicial tampoco aportó datos significativos que permitan predecir la evolución. En este caso la gran prevalencia de la atrofia córtico-subcortical es el dato que impide encontrar cualquier tipo de correlación significativa.

En la visita final decidimos recodificar la Escala de Deterioro Global (GDS) para evitar una reducción excesivamente grande del número de casos en cada grupo debido a las pérdidas por fallecimiento. Este análisis no mostró valores significativos. En el grupo 2 las cifras de mortalidad son ligeramente mayores aunque no marcan una tendencia claramente consistente, como podemos ver en la **Tabla V.8.9**. En el trabajo de Riesberg y cols., (216), se comenta que los pacientes con síntomas psicóticos y en GDS superior a cuatro de la escala tienen mayores tasas de mortalidad aunque nuestros datos no confirman plenamente esta observación.

Los pacientes fallecidos presentaban una edad de inicio mayor (71,4 años + / - 7,4 vs. 64,7 años + / - 7,2) ($p < 0.001$), al igual que los pacientes incluidos en edad más avanzada ($p < 0,001$). Los pacientes que fallecían igualmente tenían un tiempo de evolución total en meses mayor (41,4 meses + / - 39,5) que los que seguían vivos en la 4ª visita (30 meses + / - 27,3) con una ($p < 0,05$). Esto es equiparable a los estudios longitudinales vistos en la literatura con mayor tiempo de seguimiento. Esto justifica la importancia de los estudios longitudinales a largo plazo (172).

Respecto a la relación de la evolución final con las escalas utilizadas en nuestro trabajo la media del Mini-Mental es de 17,30 puntos (DS +/- 5,82) en la primera visita en los pacientes que han progresado sin fallecer y de 15,22 puntos (8DS +/- 6,4) en la de muerte y una puntuación en la Escala de Blessed de 7,89 puntos (DS +/- 4,2) y de 9,27 puntos (DS +/- 4,6) respectivamente para las dos variables. Como vemos en ambas variables se apunta una pequeña tendencia a una evolución fatal en relación con mayor gravedad de la demencia en el momento del diagnóstico aunque sin alcanzar significación estadística.

Previamente al análisis de esta variable debemos considerar, la poca consistencia de los datos aportados en este caso por los familiares o cuidadores de los pacientes fallecidos. Solamente en los casos de pacientes que murieron en instituciones geriátricas o en hospitales, aportaron certificación oficial de la causa de muerte. La mayoría de los fallecimientos ocurrieron en el propio domicilio del paciente, por lo que somos

conscientes que el dato de la causa de muerte recogido en estas condiciones tiene una fiabilidad limitada.

La causa de muerte cardiovascular fue más frecuente en las mujeres. Existe una relación estadística significativa con el sexo, las mujeres fallecieron más por causa cardiovascular que los hombres (14% frente al 32,4 %) ($p=0,007$), mientras que en los varones fue más frecuente el fallecimiento por otras causas. Este dato que puede parecer sorprendente se explica probablemente por la edad de nuestros pacientes. En general se estima que las muertes cardiovasculares en varones se producen en edades más jóvenes y la incidencia de muerte de origen vascular aumenta su relevancia en las mujeres en edades más avanzadas.

No se ha encontrado relación con la causa de muerte y los antecedentes personales de los pacientes, con una ligera tendencia al fallecimiento de causa vascular en pacientes con antecedentes de HTA (31,4% vs. 22.8%), y en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (35 % vs. 23.4%). No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que apoye nuestros datos. En la mayoría de los registros de causa última de muerte de estos pacientes, son las infecciones respiratorias, las que presentan un mayor peso específico.

En la exploración neuropsicológica de la primera visita, no encontramos datos clínicamente relevantes. Aunque hay una tendencia al fallecimiento por causa

cardiovascular en los pacientes que presentaron alteración de las tareas cotidianas y alteraciones en el lenguaje con significación en los que presentaron disartria con una $p=0,02$ y parafasias con una $p=0,01$ hacia fallecimientos por causa no vascular ni neurológica se hace difícil analizar el significado clínico de estos hallazgos y pensamos que es más un hallazgo al azar debida a la escasa prevalencia de estos hallazgos. Algo similar a lo que ocurre en relación con los hallazgos en la exploración neurológica. Existe una relación con significación estadística entre el fallecimiento por causa cardiovascular y los que presentaron signos extrapiramidales en la primera visita con una $p=0,01$, cuya explicación parece difícil. De nuevo la baja prevalencia de estos hallazgos en el inicio de la enfermedad sugiere que muy probablemente sea una asociación aleatoria.

En cuanto a los hallazgos en la tomografía computadorizada todos los pacientes fallecidos entre los que presentan atrofia cortical fallecieron por causas cardiovasculares, $p=0,005$, siendo este dato menos frecuente entre los otros grupos. Sorprende en este caso la menor tasa de mortalidad entre los pacientes con leucoaraiosis solo un 33,3%, dato interpretado por muchos autores como un marcador de riesgo ateromatoso(218).

Finalmente realizamos un análisis de la supervivencia de los pacientes, con intervalos de tiempo de 10 meses en el tiempo total de seguimiento en el estudio, correlacionando la evolución final de los pacientes 1 = progresión en la última visita y 4 = fallecimiento en la última visita y la Escala Global de Deterioro (GDS) del inicio del

estudio, dando como valores 3 = leve, 4 = moderado, 5 = moderado-grave, 6 = grave y 7 = muy grave. Hallamos que los pacientes con un mayor deterioro en la escala GDS en el momento de su inclusión tienen una menor supervivencia., con un 50% fallecimientos en el grupo 7 (muy grave), frente a un 25,64% del grupo 3 (leve) y que acaecen en un tiempo menor desde el inicio.

No se encuentran en la literatura muchos trabajos que analicen la supervivencia de pacientes con demencia y en nuestro caso con Enfermedad de Alzheimer , por la dificultad de seguimiento en el estudio, y por tanto con importantes pérdidas de pacientes. Estos trabajos, están influidos por las características socioculturales del lugar de reclutamiento de los pacientes. Fuera de nuestro país se produce mayor cantidad de institucionalizaciones en residencias geriátricas, cuando el paciente está en fases avanzadas de la enfermedad, lo que dificulta su seguimiento.

Hemos encontrado en la literatura referencias al tema con estudios (184) realizados en hospitales, residencias geriátricas y domicilios, con pacientes residentes en Washington y en Nueva York. Incluye una muestra de 448 de pacientes con Enfermedad de Alzheimer. No encuentran relación entre la causa de muerte y la educación. Tampoco encuentran relación con el tiempo de supervivencia y la educación. Únicamente encuentran una relación similar a la que hemos hallado nosotros con el GDS aunque utilizando otra escala. El mayor deterioro inicial se asocia a mayor riesgo de mortalidad, en los paciente que en la Escala CDR >1 (Dementia Rating Scala) (126).

En un estudio realizado (173), en Finlandia con 421 pacientes, 218 con Enfermedad de Alzheimer y 115 con demencia vascular, con un seguimiento de 14 años, se comparó la supervivencia entre los dos grupos. Las mujeres vivieron significativamente más que los hombres con una $p = 0,01$, sin embargo no hubo diferencias con la demencia vascular respecto al sexo. La supervivencia en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer fue a los 14 años del 24% y para los pacientes con demencia vascular de 13,3%. Los varones presentaban una supervivencia menor, al igual que en otros estudios (219) así como los pacientes mayor deterioro cognitivo, trastornos de conducta, presencia de alteración en el lenguaje en el momento de la inclusión. Los autores introducen el concepto de comienzo presenil de la enfermedad como marcador de menor supervivencia. Sin embargo, creemos que este concepto en el momento actual carece de relevancia y por otra parte es muy probable que los pacientes considerados como preseniles se correspondan a pacientes con herencia autosómica dominante.

La asociación con el sexo es un aspecto que aparece repetidamente en varias series, (219). En uno de estos trabajos se apunta que la mayor mortalidad en varones se asocia a variables propias de la enfermedad, fundamentalmente la gravedad de la demencia y la incidencia de episodios de delirio, (220). En el global de su serie estos pacientes obtienen datos sobre los factores predictores de supervivencia en fases avanzadas en pacientes institucionalizados destacando datos sobre su estado general como la incidencia de úlceras de decúbito, la malnutrición o la mala situación funcional

por limitaciones físicas, todo ello junto a la edad avanzada y el sexo varón (221). En un trabajo realizado en el Departamento de Neurología de la Universidad de Massachussets con 23 pacientes con Enfermedad de Alzheimer esporádica más tardía y pacientes de 2 familias con Enfermedad de Alzheimer familiar con herencia dominante asociada, con un seguimiento entre 12 y 89 meses (Joan. Swearer, et al., 1996) (199) las curvas de supervivencia sugieren un curso más rápido en los casos familiares, encontrando diferencia en la dependencia de la vida diaria, y muerte con un 25 % de estos casos, frente a 0% en los casos no familiares y ninguna relación con la necesidad de institucionalización. Esto sugiere que existe una etiología diferente, un proceso patogénico diferente, aunque las manifestaciones neuropatológicas sean similares. No se puede obviar la posibilidad de que los pacientes con antecedentes familiares se les reconozca antes la enfermedad por acudir antes al médico, produciéndose así un sesgo. Igualmente los grupos no son comparables en cuanto a tamaño.

Otra forma de mirar el problema es comparar la supervivencia efectiva frente a la supervivencia esperada (Wang HsS, 1971)(222), llega a la conclusión de que los pacientes preseniles (<65 años), sobreviven algo más de 6 años, frente a una supervivencia esperada de 21 años, y en la forma senil (>65 años), la supervivencia es de 5,1 años frente a la esperada de 9,6 años, luego la Enfermedad de Alzheimer aumenta el riesgo de fallecimiento. Esto realmente no supone una menor supervivencia sino una reducción significativa en la expectativa de vida de estos pacientes, aunque la supervivencia efectiva, es decir, el tiempo desde el inicio o el diagnóstico hasta el

fallecimiento sería similar.

El análisis de la supervivencia y conocer estos datos tiene grandes repercusiones sobre todo en política sociosanitaria. Por ello en los últimos años se han prodigado los análisis de este aspecto. Es importante señalar que este dato, aparentemente sencillo de obtener está sujeto a un sesgo importante cuando se realizan estudios sobre casos prevalentes. Evidentemente en este caso se excluye a los pacientes que fallecen en los primeros estadios de la enfermedad sea o no por razones directamente relacionadas con la enfermedad. Recientemente se ha publicado un estudio que utiliza el Baltimore Longitudinal Study of Aging, un estudio poblacional amplio, para incluir los casos incidentes de enfermedad de Alzheimer (223). Sin duda es una mejor aproximación al problema pero sigue manteniendo el problema del diagnóstico de la enfermedad. Dadas las dificultades para identificar los casos en fases muy iniciales pueden seguir quedando casos sin identificar. En conclusión estos autores encuentran una importante relación de la supervivencia en la enfermedad de Alzheimer con la edad en la que se produce el diagnóstico de la enfermedad. Es mucho más corta en los pacientes diagnosticados con edad superior a los 85 años. Datos similares se han apreciado en el Canadá Study of health and aging (224).

En nuestro caso intentamos obviar el sesgo de longitud, incluyendo en el análisis de la supervivencia la duración total de la enfermedad desde que la familia observó los primeros síntomas. En cualquier caso insistimos en que cualquier medida debe asumir

que no está pudiendo medir completamente la evolución de la enfermedad puesto que existe una fase preclínica cuya duración ignoramos.

Nuestro trabajo es de base hospitalaria. Ello supone la posibilidad de que hayamos tenido pérdidas significativas como se apunta en algunos trabajos (219).

Nuestro estudio, no se diseñó desde un principio, para analizar posteriormente la relación entre los fármacos tomados por los pacientes y la evolución de la enfermedad. Se ha realizado en un momento histórico importante por los avances en el tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer. En este estudio, se incluyeron los primeros pacientes que tomaron Tacrina en nuestra área sanitaria. Al ser un estudio longitudinal, el largo plazo de tiempo ha dado lugar a importantes cambios, como ha sido la retirada de este medicamento en el uso del tratamiento farmacológico de los pacientes, sobre todo por los efectos secundarios y la dificultad de administración (225).

Una de las deficiencias mejor caracterizadas desde el punto de vista neuropatológico y neuroquímico en la Enfermedad de Alzheimer, es la pérdida de las terminales neuronales hipocámpicas y corticales que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor, por tanto una de las aproximaciones terapéuticas de la enfermedad sería restablecer la transmisión colinérgica. En esta línea (hipótesis colinérgica), en 1986 se publicó el primer trabajo (226), en el que 17 pacientes fueron tratados por un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa (tetrahidroaminoacridina o tacrina) aprobándose 7

años después por la FDA, norteamericana como el primer fármaco para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. En los ensayos clínicos realizados (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) se ha demostrado un efecto beneficioso del medicamento frente a placebo constatado por las puntuaciones del subtest del ADAS-cognitivo, en la escala de actividades instrumentales de la vida diaria y en la escala de impresión clínica global el médico (dependiendo del ensayo). Este fármaco se comercializó en nuestro país en 1996, por lo cual debido a las fechas en las que se reclutaron los pacientes de nuestra tesis, es un número reducido el que tomaba tacrina (14 pacientes). Al término de nuestro estudio, ningún paciente tomaba ya Tacrina, debido a los cambios producidos en el tratamiento de la enfermedad, motivados por la aparición de fármacos con eficacia similar pero con un manejo menos engorroso y más seguro que el de Tacrina. Sin duda este aspecto de los tratamientos aplicados modifica de forma relevante los datos de nuestro trabajo. Pudimos haber interrumpido el trabajo en el momento en que una mayoría de los pacientes pasaron a recibir inhibidores de la acetilcolinesterasa puesto que los datos de los ensayos (142) (143) (144) (145) (146) parecían indicar que estos fármacos podían interferir en la historia natural de la enfermedad en alguna medida (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156). Sin embargo, decidimos continuar con el plan previsto.

En el momento de la última evaluación se analizó la toma de anticolinesterásicos y neurolépticos como dato puntual en ese instante. A lo largo de estos años se han incluido en el tratamiento farmacológico de estos pacientes

anticolinesterásicos (Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina), cuyas características se han comentado en otro capítulo de este trabajo.

En nuestro análisis hay una tendencia sin significación estadística a la toma de anticolinesterásicos en los pacientes que presentan un menor deterioro, con un 46 % con un GDS de 3 y un 36 % con un GDS de 4. Ningún paciente en fase muy avanzada los toma. Evidentemente este dato carece de más valor que darnos una fotografía de nuestra actividad actual a la atención a estos pacientes. Es decir lo seguimos administrando en las formas leves y moderadas y en los casos más avanzados cabe la posibilidad de que lo hayan tomado o no pero actualmente está suspendido, en muchos casos incluso por la dificultad para administrarlo. De todos modos apunta en una línea similar a otros autores que sugieren un aumento en la supervivencia de pacientes institucionalizados y en tratamiento con Tacrina. (227). Es evidente que estos datos no deben ser tomados como una evidencia definitiva sobre las bondades de la utilización de este fármaco pero creemos que refuerzan la necesidad de estudios a muy largo plazo en pacientes tratados con ellos.

Con los pacientes que toman neurolépticos en esta evaluación ocurre lo mismo, un 40 % de los que toman están en fase moderada con un 4 en la escala GDS. En este caso si creemos que tiene más valor, sobre todo expresa que la necesidad de fármacos que modifiquen la conducta es máxima en el estadio intermedio de la enfermedad.

Aunque todavía no se han determinado con certeza la causa o causas principales de la enfermedad de Alzheimer, el conocimiento conseguido en estas últimas décadas acerca de los cambios que ocurren en el cerebro de estos pacientes, ha permitido un progreso relevante en las oportunidades terapéuticas, incluyendo la próxima comercialización de un fármaco que actúa por medio de una vía no colinérgica y ha contribuido a aumentar la esperanza de encontrar pronto la fórmula de prevenir la enfermedad y en su defecto de mejorar el tratamiento. (228).

Los límites del envejecimiento normal, están mal definidos, e igual sucede con el inicio de la Enfermedad de Alzheimer, por lo que es muy difícil de decidir donde termina uno y empieza la otra. (pag. 121 rev neurol. 5) Es por ello que la búsqueda realizada en este y otros trabajos puede resultar estéril puesto que aquellas manifestaciones que consideramos iniciales ya aparecen en momentos no tan iniciales como desearíamos y en los que la enfermedad está plenamente establecida y en progresión.

Después de analizar nuestro trabajo y compararlos con los descritos en la literatura, la primera consideración coincidente con nuestro estudio, es la existencia de heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de los pacientes, apoyando lo que ya dijo Kachaturian en 1992 (229): *“En el momento actual, ningún investigador puede decir con seguridad si la Enfermedad de Alzheimer es una sola enfermedad, un complejo sindrómico con muchos subtipos y variedades en sus manifestaciones o si se trata de*

varias enfermedades diferentes con un agrupamiento similar de síntomas”.

Esta heterogeneidad empieza por la etiología, encontrando pacientes con la enfermedad de inicio precoz con carga hereditaria, y formas esporádicas relacionadas con posibles factores de riesgo. En este sentido las formas genéticas parece más evidente cada día que presentan una edad de inicio, cuadro clínico y edad de fallecimiento marcadamente diferentes de las esporádicas y por tanto su estudio se ha enfocado fundamentalmente en el campo de la genética no siendo objeto de nuestro estudio.

Se comprueba la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y neuropsicológicas tanto en la literatura como en nuestro trabajo al aplicar protocolos de evaluación amplios. Una de las respuestas a este dato, estaría justificado por las propias alteraciones neuronales de los pacientes, que no siempre suceden en la misma secuencia. Por tanto, las manifestaciones clínicas no coinciden o no se presentan de la misma forma secuencial en el tiempo.(230). Algunas evidencias se han apuntado en este sentido. Sin embargo, el estudio neuropatológico no puede ser utilizado como marcador “in vivo” por lo que se hace necesario identificar otros marcadores de más fácil acceso. Cuando diseñamos e iniciamos nuestro trabajo se apuntaban algunos marcadores biológicos pero todavía estaba por definir claramente su papel. Por ello nos pareció mucho más adecuado dirigir nuestros pasos a la búsqueda de marcadores mucho más accesibles. Marcadores que cualquier médico pudiera identificar ante su paciente en el transcurrir de la atención diaria.

Eramos conscientes de las dificultades al inicio. Creemos que aunque los resultados son poco expresivos en el sentido de encontrar dichos factores, hemos de convencer a la comunidad científica de la importancia de demostrar tanto las asociaciones positivas como las negativas. Durante mucho tiempo ha existido la idea de que un trabajo con resultados negativos es un esfuerzo perdido. Sin embargo, lo cierto y verdad es que para que un trabajo demuestre una asociación positiva generalmente se ha fundamentado sobre la experiencia tanto de su autor como de la de otros autores que han realizado múltiples pruebas previas, en muchos casos con resultado negativo. Una de las bases fundamentales del método científico que debe regir cualquier afán investigador en estos momentos es el empirismo. Y una de las bases del conocimiento empírico es el método ensayo-error, el cual como su nombre indica se compone de múltiples ensayos, algunos de los cuales deben ser negativos.

Hemos comentado anteriormente las dificultades inherentes a los estudios longitudinales. Creemos que el esquema temporal aplicado en nuestro caso ha sido suficiente para la obtención de los objetivos que nos habíamos fijado. Con este diseño hemos podido evitar errores de metodología, como los de estudios solamente transversales en los que la cantidad de falsos positivos o negativos por nivel cultural, factores socioeconómicos, etc puede ser mayor (172). Otros artículos (190), apoyan el diseño de estudios longitudinales ya que al aumentar el tiempo de seguimiento, aumenta la fiabilidad de los resultados en el Mini-Mental.

Por otra parte las pruebas neuropsicológicas y escalas aplicadas creemos que también han conseguido cumplir el objetivo de sencillez ofreciendo un adecuado rendimiento informativo. Quizá sería necesario introducir algún tipo de valoración cognitiva específico para fases muy avanzadas de la enfermedad y en este sentido la aportación realizada por los trabajos realizados con memantina puede ser interesante para futuros diseños (231). Otros autores han conseguido resultados similares con una metodología neuropsicológica equivalente (232).

Otros autores han hecho hincapié en la importancia de una adecuada exploración neuropsicológica, ya que los cambios cognitivos ocurren antes que los clínicos (174).

Nuestro protocolo reúne las premisas necesarias para su utilización en estudios de diseño longitudinal, teniendo en cuenta la heterogeneidad comentada en la presentación de los primeros síntomas.

- Recogida de datos suficientes tanto clínicos como neuropsicológicos, de forma estructurada y validada en la investigación de las demencias.
- Fácil aplicación.
- Reproducible en cualquier medio.

Es pues un protocolo válido para el diseño del estudio; demostrando ser el Mini-Mental un test válido para determinar el deterioro cognitivo evolutivo en los estudios

longitudinales, y la Escala Global de Deterioro (GDS) para determinar la severidad de la enfermedad

En la recogida de la muestra, se han seguido los criterios básicos establecidos de diagnóstico para las demencias y en nuestro caso para la Enfermedad de Alzheimer, como en el resto de estudios revisados. La muestra es relativamente pequeña, pero suficiente para poder analizar consistentemente los datos recogidos, sobre todo al no existir en estos diez años pérdida de pacientes.

El dato de la tendencia al mayor deterioro en las mujeres, pero sin significación estadística, aparece en la mayoría de los trabajos. Pero se debe objetar a esto que en la mayoría de las muestras hay más mujeres y que la longevidad en estas es mayor que en los hombres.

Se ha visto una tendencia a mayor deterioro en los pacientes con bajo nivel cultural. Corroborado por los estudios revisados. Podemos discutir que en la mayoría de los estudios se producen sesgos en la muestra al excluir a los pacientes analfabetos, ya que la mayoría de las pruebas neuropsicológicas no están diseñadas ni son adecuadas para poderlas aplicar a este colectivo de pacientes, ya que darían como resultado numerosos falsos positivos.

La mayoría de los trabajos revisados, han planteado como hipótesis de trabajo,

encontrar signos predictores en fases preclínicas o muy leves de la enfermedad. Este es sin duda uno de los pasos que cabe dar en el futuro. Sin embargo la realización de este trabajo y la lectura atenta de los resultados obtenidos por otros autores nos hacen ser poco optimistas en pensar que se podrá identificar un predictor simple. Es probable que un paso previo fundamental sea conseguir una mayor seguridad en el diagnóstico clínico así como un mejor conocimiento de la fisiopatología y de la patocronia de la enfermedad para identificar aquellos factores candidatos a predecir la evolución de los pacientes.

Además, en estos momentos a estos predictores se les debería añadir una nueva característica deben ser no solo buenos marcadores de la evolución de la enfermedad sino que deberían ser modificables por el tratamiento para permitir el adecuado control terapéutico. Sin duda se trata de un reto para el futuro en el que sin duda nos gustaría seguir implicados. La enfermedad de Alzheimer y, en general, las demencias constituyen un campo de estudio clínico apasionante por varios motivos como por ejemplo el no tratarse únicamente de una enfermedad del paciente como individuo. Su carácter marcadamente social con una honda repercusión sobre todos aquellos que la rodean y el marcado aumento experimentado en los últimos junto con las proyecciones para los próximos años sobre la estructura de la pirámide de edad poblacional deben reforzar nuestras energías en mejorar el conocimiento de estas enfermedades y permitirnos aplicar remedios y medidas que contribuyan como mínimo a mejorar la calidad de vida de nuestros enfermos y de sus familiares